

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 636 534
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 89 12229

(51) Int Cl : A 61 K 37/02, C 07 K 7/64

(12) **BREVET D'INVENTION**

B1

89

(54) COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE CYCLOSPORINES

(22) Date de dépôt : 15.09.89.

(30) Priorité : 16.09.88 GB 8821754;
09.02.89 GB 8902903;
09.02.89 GB 8902900.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentées :

(71) Demandeur(s) : SANDOZ S.A. -CH.

(43) Date de la mise à disposition du public
de la demande : 23.03.90 Bulletin 90/12.

(45) Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 09.09.94 Bulletin 94/36.

(72) Inventeur(s) : BIRGIT HAUER - ARMIN MEI-
NZER - ULRICH POSANSKI - FRIEDRICH
RICHTER

(56) Liste des documents cités dans le rapport
de recherche :

(73) Titulaire(s) :

Se reporter à la fin du présent fascicule

(74) Mandataire(s) : SANDOZ HUNINGUE S.A

FR 2 636 534 - B1



REVENDICATIONS

1. Une composition pharmaceutique comprenant une cyclosporine comme substance active, caractérisée en ce que la composition est un pré-concentré de micro-émulsion huile dans l'eau.

2. Une composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend

- 1) une phase hydrophile,
- 2) une phase lipophile, et
- 3) un tensio-actif.

3. Une composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme composant hydrophile,

- 1.1) un di-éther ou éther partiel alkylique en C_1-C_3 ou tétrahydrofurfurylique d'un mono- ou poly-oxy-alcanediol à faible poids moléculaire, ledit di-éther ou éther partiel étant acceptable du point de vue pharmaceutique, ou
- 1.2) le 1,2-propylèneglycol.

4. Une composition selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme composant hydrophile, le Transcutol ou le Glycofurol.

5. Une composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme composant hydrophile, le 1,2-propylèneglycol.

6. Une composition selon la revendication 4 ou 5, caractérisée en ce que, en plus, elle comprend de l'éthanol comme composant de la phase hydrophile.

7. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme composant lipophile, un triglycéride d'acides gras à chaîne moyenne.

8. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme tensio-actif, une huile végétale naturelle ou hydrogénée polyoxyéthylénée.

9. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend 3a) un tensio-actif et 3b) un co-tensio-actif.

10. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est capable, lorsqu'elle est en contact avec de l'eau, de donner une micro-émulsion ayant une dimension moyenne des particules inférieure à 1000 Å.

11. Une composition pharmaceutique comprenant une cyclosporine comme substance active, caractérisée en ce que ladite composition est une micro-émulsion huile dans l'eau.

12. Une composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comprend une composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 10 et de l'eau.

13. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 5 à environ 25% en poids de cyclosporine.

14. Une composition selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 5 à environ 15% en poids de cyclosporine.

15. Une composition selon l'une quelconque des revendications 3, 4, 6 à 10 et 13 à 16, caractérisée en ce que le composant (1.1) est présent en une quantité comprise entre environ 1 et 90% en poids, par rapport au poids total de la composition.

16. Une composition selon l'une quelconque des revendications 3, 5 à 10 et 12 à 14, caractérisée en ce que le composant (1.2) est présent en une quantité

comprise entre environ 2 et environ 50% en poids par rapport au poids total de la composition.

17. Une composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 10, et 13 à 16, caractérisée en ce que les composants (2) et (3) sont présents chacun en une quantité comprise entre environ 0,5 et environ 90% en poids par rapport au poids total de la composition.

18. Une composition selon la revendication 15 ou 17, caractérisée en ce que le composant (1.1) est présent en une quantité comprise entre environ 20 et environ 80% en poids.

19. Une composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que le composant (1.1) est présent en une quantité comprise entre environ 25 et environ 70% en poids.

20. Une composition selon la revendication 16 ou 17, caractérisée en ce que le composant (1.2) est présent en une quantité comprise entre environ 3 et environ 45% en poids.

21. Une composition selon la revendication 20, caractérisée en ce que le composant (1.2) est présent en une quantité comprise entre environ 5 et environ 30% en poids.

22. Une composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, caractérisée en ce que le composant (2) est présent en une quantité comprise entre environ 2 et environ 45% en poids.

23. Une composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que le composant (2) est présent en une quantité comprise entre environ 3 et environ 35% en poids.

24. Une composition selon la revendication 23, caractérisée en ce que le composant 2 est présent en une quantité comprise entre environ 10 et environ 30% en poids.

25. Une composition selon l'une quelconque des revendications 17 à 24, caractérisée en ce que le composant (3) est présent en une quantité comprise entre environ 20 et environ 90% en poids.

26. Une composition selon la revendication 25, caractérisée en ce que le composant (3) est présent en une quantité comprise entre environ 25 et environ 80% en poids.

27. Une composition selon la revendication 26, caractérisée en ce qu'elle comprend un composant (1.1) et le composant (3) est présent en une quantité comprise entre environ 30 et environ 50% en poids.

28. Une composition selon la revendication 26, caractérisée en ce qu'elle comprend un composant (1.2) et le composant (3) est présent en une quantité comprise entre environ 40 et environ 75% en poids.

29. Une composition selon l'une quelconque des revendications 3, 4, 6 à 10 et 12 à 14, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 15 à environ 85% de composant (1.1), d'environ 2 à environ 40% de composant (2), et d'environ 15 à environ 85% de composant (3), chacun en poids par rapport au total de (1.1) + (2) + (3).

30. Une composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 10 et 13 à 14, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 3 à environ 35% de composant (1.2), d'environ 2 à environ 35% de composant (2) et d'environ 45 à environ 90% de composant (3), chacun en poids par rapport au total de (1.2) + (2) + (3).

31. Une composition selon la revendication 30, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 3 à environ 25% de composant (1.2), d'environ 3 à environ 30% de composant (2) et d'environ 55 à environ 80% de composant (3), chacun en poids par rapport au total de (1.2) + (2) + (3).

32. Une composition selon la revendication 30 ou 31, caractérisée en ce que le composant 3 comprend (3.1) un tensio-actif et (3.2) un co-tensio-actif.

33. Une composition selon la revendication 32, caractérisée en ce que le composant (3.1) et le composant (3.2) sont présents dans un rapport d'environ 1 à 50:1 parties en poids.

34. Une composition selon la revendication 33, caractérisée en ce que le rapport est d'environ 2 à 15:1 parties en poids.

35. Une composition selon l'une quelconque des revendications 29 à 34, caractérisée en ce que la cyclosporine est présente en une quantité comprise entre environ 2 et 30% en poids par rapport au total de cyclosporine + [(1.1) ou (1.2)] + (2) + (3).

36. Une composition selon la revendication 35, caractérisée en ce que la cyclosporine est présente en une quantité comprise entre environ 4 et environ 25% en poids.

37. Une composition selon la revendication 36, caractérisée en ce que la cyclosporine est présente en une quantité comprise entre environ 5 et environ 20% en poids.

38. Une composition selon la revendication 37, caractérisée en ce que la cyclosporine est présente en une quantité comprise entre environ 5 et environ 15% en poids.

39. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 38, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée ou commode pour l'administration par voie orale.

40. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 39, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de doses unitaires.

41. Une composition selon la revendication 40, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de capsules de gélatine, dures ou molles.

42. Une composition selon la revendication 40 ou 41, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 5 à environ 200 mg de cyclosporine par dose unitaire.

43. Une composition selon la revendication 42, caractérisée en ce qu'elle comprend d'environ 20 à environ 100 mg de cyclosporine par dose unitaire.

44. Une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 43, caractérisée en ce que la cyclosporine est la Ciclosporine.

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14 et L.612-17 du code de la propriété intellectuelle;
articles 40 à 53 du décret n° 79-822 du 18 septembre 1979 modifié

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

Après l'accomplissement de la procédure prévue par les textes rappelés ci-dessus, le brevet est délivré. L'Institut National de la Propriété Industrielle n'est pas habilité, sauf dans le cas d'absence manifeste de nouveauté, à en refuser la délivrance. La validité d'un brevet relève exclusivement de l'appréciation des tribunaux.

L'I.N.P.I. doit toutefois annexer à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention. Ce rapport porte sur les revendications figurant au brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- ☒ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Le demandeur a maintenu les revendications.
- ☒ Le demandeur a modifié les revendications.
- ☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- ☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- ☒ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- ☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

2636534

N° d'enregistrement national:

89 12 229

N° de publication:

**1. ÉLÉMENTS DE L'ÉTAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ÊTRE PRIS EN
CONSIDÉRATION POUR APPHÉCIER LA BREVETABILITÉ DE L'INVENTION**

Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
<p style="text-align: center;">N E A N T</p>	

2636534

N° d'enregistrement national:

89 12 229

N° de publication:

**2. ÉLÉMENTS DE L'ÉTAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT
L'ARRIÈRE-PLAN TECHNOLOGIQUE GÉNÉRAL**

-US-A-4 388 307 (THOMAS CAVANAK)

-BIOSIS, accession no. 90-243314, Derwent Publications Ltd, Londres, GB;
W.A. RITSCHEL et al.

**3. ÉLÉMENTS DE L'ÉTAT DE LA TECHNIQUE
DONT LA PERTINENCE DÉPEND DE LA VALIDITÉ DES PRIORITÉS**

Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
N E A N T	